



HAL
open science

Conversion au bélatacept chez les transplantés rénaux stables : expérience dans la vraie vie

Guillaume Rigault

► To cite this version:

Guillaume Rigault. Conversion au bélatacept chez les transplantés rénaux stables : expérience dans la vraie vie. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-01959067

HAL Id: dumas-01959067

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01959067>

Submitted on 3 Jan 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publi es ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou priv es.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

Année: 2018

CONVERSION TO BELATACEPT IN STABLE KIDNEY TRANSPLANT

RECIPIENTS: A REAL-LIFE SCENARIO

CONVERSION AU BÉLATACEPT CHEZ LES TRANSPLANTÉS RÉNAUX

STABLES : EXPÉRIENCE DANS LA VRAIE VIE.

THÈSE

PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN MÉDECINE
DIPLOME D'ÉTAT

Guillaume RIGAUT

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE
GRENOBLE

Le : 26/09/2018

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury : M. Pr ROSTAING Lionel

Membres :

M. Pr. ZAOUI Philippe

M. Pr. Antoine DÜRRBACH

M. Dr. MALVEZZI Paolo (Directeur de thèse)

L'UFR de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

Doyen de la Faculté : Pr. Patrice MORAND

Année 2017-2018

ENSEIGNANTS A L'UFR DE MEDECINE

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie réanimation
PU-PH	APTEL Florent	Ophthalmologie
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	Chirurgie générale
PU-PH	BAILLET Athan	Rhumatologie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PU-PH	BAYAT Sam	Physiologie
PU-PH	BENHAMOU Pierre Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Agents infectieux
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOREL Anne-Laure	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne
PU-PH	BOUZAT Pierre	Réanimation
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique, médecine d'urgence
MCU-PH	BROUILLET Sophie	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PU-PH	CAHN Jean-Yves	Hématologie
PU-PH	CARPENTIER Françoise	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PU-PH	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDES Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie
PU-PH	CHARLES Julie	Dermatologie
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophthalmologie

PU-PH	CHIRICA Mircea	Chirurgie générale
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	CLAVARINO Giovanna	Immunologie
PU-PH	COHEN Olivier	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	COURVOISIER Aurélien	Chirurgie infantile
PU-PH	COUTURIER Pascal	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PU-PH	CURE Hervé	Oncologie
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastro-entérologie, Hépatologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Addictologie
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
MCU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique et procréation
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
PU-PH	EPAULARD Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
PU-PH	ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	FAGRET Daniel	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie générale
MCU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FEUERSTEIN Claude	Physiologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH	FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-MG	GABOREAU Yoann	Médecine Générale
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie, transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
PU-PH	GAVAZZI Gaétan	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
PU-PH	GUEBRE-EGZIABHER Fitsum	Néphrologie
MCU-PH	GUZUN Rita	Endocrinologie, diabétologie, nutrition, éducation thérapeutique
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie, biologie moléculaire
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Génétique et procréation
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie obstétrique
PU-PH	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-MG	IMBERT Patrick	Médecine Générale
PU-PH	JOUK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	JUVIN Robert	Rhumatologie

PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
MCU-PH	KASTLER Adrian	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	KRACK Paul	Neurologie
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARERE José	Epidémiologie ; Eco. de la Santé
MCU-PH	LABLANCHE Sandrine	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
MCU-PH	LANDELLE Caroline	Bactériologie - virologie
MCU-PH	LAPORTE François	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LARRAT Sylvie	Bactériologie, virologie
MCU - PH	LE PISSART Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénérologie
PU-PH	LEROUX Dominique	Génétique
PU-PH	LEROY Vincent	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie
PU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
PU-PH	MAGNE Jean-Luc	Chirurgie vasculaire
MCU-PH	MAIGNAN Maxime	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MALLARET Marie-Reine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie, transfusion
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie - virologie
MCU-PH	MC LEER Anne	Cytologie et histologie
PU-PH	MERLOZ Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie - virologie
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie
PU-PH	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hémato - transfusion
PU-PH	PASSAGGIA Jean-Guy	Anatomie
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie réanimation
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie
PU-PH	PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PU-PH	PERNOD Gilles	Médecine vasculaire
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH	PISON Christophe	Pneumologie

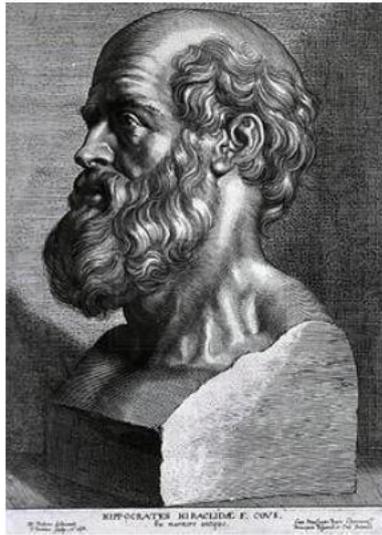
PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Virologie
PU-PH	POLACK Benoît	Hématologie
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	PONS Jean-Claude	Gynécologie obstétrique
PU-PH	RAMBEAUD Jacques	Urologie
PU-PH	RAY Pierre	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PU-PH	REYT Émile	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	ROMANET Jean Paul	Ophthalmologie
PU-PH	ROSTAING Lionel	Néphrologie
MCU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale, pharmaco clinique, addictologie
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie, toxicologie et pharmacologie
MCU-PH	RUBIO Amandine	Pédiatrie
PU-PH	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SAUDOU Frédéric	Biologie Cellulaire
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCHWEBEL-CANALI Carole	Réanimation médicale
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses, maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	STURM Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	TERZI Nicolas	Réanimation
MCU-PH	TOFFART Anne-Claire	Pneumologie
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	VANZETTO Gérald	Cardiologie
PU-PH	VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	WEIL Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	ZAOUI Philippe	Néphrologie
PU-PH	ZARSKI Jean-Pierre	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie

PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers

MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers

PU-MG : Professeur des Universités de Médecine Générale

MCU-MG : Maître de Conférences des Universités de Médecine Générale



SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

REMERCIEMENTS

La réalisation d'une thèse de médecine étant loin d'être une entreprise solitaire, je tiens à remercier les personnes ci-dessous qui ont participé de loin ou de près à la réalisation de ce travail. Sans vous ce travail n'aurait certainement jamais vu le jour.

Au Professeur Lionel ROSTAING, Président du jury.

Vous me faites l'honneur de présider le jury de ma thèse. Je tiens à vous remercier pour m'avoir proposé ce travail et pour toutes les heures que vous avez passé à discuter de mon avenir professionnel en ayant fait preuve de beaucoup de patience et de compréhension.

Au Docteur. Paolo MALVEZZI, Directeur de thèse.

Je tiens à te remercier pour m'avoir encadré durant ce travail, pour tous tes conseils qui ont permis sa qualité, et pour toutes ces heures que tu as passé à le corriger. Merci également pour ton soutien, et tes conseils sur mon avenir professionnel.

Au Pr Philippe ZAOUI.

Je vous prie de bien vouloir recevoir mes sincères remerciements pour avoir accepté de juger mon travail en participant à mon jury de thèse. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

Au Pr Antoine DÜRRBACH.

Vous me faites l'honneur d'apporter votre expérience critique de ce travail, en participant à mon jury de thèse. Votre présence malgré votre emploi du temps surchargé et la distance entre Grenoble et Paris signifie beaucoup pour moi.

A l'ensemble de l'équipe paramédicale de néphrologie.

Je tiens à vous remercier chaleureusement pour votre participation à ce travail. Sans votre aide nous n'aurions jamais pu obtenir les résultats de cette étude. Merci mille fois.

Au Pr Emmanuel MORELON,

Vous m'avez tout simplement donné envie de faire de la néphrologie. Sans mon passage en tant que faisant fonction d'interne dans votre service je n'aurai jamais découvert cette magnifique spécialité qu'est la néphrologie. Je vous en serai éternellement reconnaissant.

Aux assistants de néphrologie, les Docteurs Benoit FRANKO, Thomas JOUVE et Camille DOMENGER,

Merci de m'avoir enseigné avec passion la néphrologie. Et un remerciement particulier pour Dr. Thomas JOUVE qui m'a beaucoup aidé pour les statistiques de ce travail !

Aux Docteurs Camille EMPROU, Diane GIOVANINNI, Nicole PINEL,

Je tiens à vous remercier de m'avoir enseigné avec patience les rudiments de la difficile discipline qu'est la néphropathologie pendant les 6 derniers mois de mon internat. Ralala La classification de Banff un vrai casse-tête. « Alors la tubulite t1 ou t2 ? Il est sévèrement atrophique ou pas ce tubule ? et cette inflammation, elle est dans de la fibrose ou dans du fibro-œdème ? », « Ah !!! ça se publie cette magnifique FIAT ! » ... Courage pour l'interprétation des futures ponctions biopsies rénales.

A mes confrères d'anatomopathologie,

Merci de m'avoir supporté pendant ce dernier semestre. On s'est bien marré à découper des organes pendant 6 mois. « Elle n'est pas belle notre petite caille ? », « ah Gerbant ce colon tout ischémique, y a plein de caca dedans ! »,

A Salomé, Malik, Cécile, Catherine. *Merci pour ces soirées qui ont été des instants de total lâcher prise, de véritable instant de détente dans cette dernière ligne droite. « On se prend une petite girafe ? », « Alors on danse ? », « C'est quand la prochaine soirée médecine ? », « Catherine, dans le iono, n'oublie pas la créatininémie stp ... »*

A tous mes autres confrères que je ne pourrais pas citer sinon on y est encore là dans 10 mois.

A ma sœur, Elisabeth, qui malgré la distance a toujours été à mes côtés, m'a donné ses conseils et m'a toujours soutenu.

A mes parents, sans qui je ne et je n'en serai pas là ! Merci pour votre éducation, votre soutien, et vos encouragements pendant toutes ces années d'études qui se termine enfin aujourd'hui. Même si les kilomètres nous séparent, je pense tous les jours à vous.

Et surtout à ma compagne, Laurie ou Loulie pour les intimes,

Tu as dû subir les hauts et les bas au quotidien. Tu m'as toujours encouragé et soutenu sans jamais prendre parti. Tu as toujours tout fait pour que je sois le plus heureux. Je t'en serais éternellement reconnaissant. Tu es sans nul doute la meilleure chose qui me sois arrivée. Je t'aime de tout mon cœur.

A MA PETITE PUCE QUI DEVRAIT

VOIR LE JOUR EN NOVEMBRE

Résumé

Les inhibiteurs de la calcineurine (CNI) sont responsables de toxicité rénale et d'effets secondaires métaboliques qui impactent la survie des greffons et des patients. Le Bélatacept, un nouvel immunosuppresseur dépourvu d'effet secondaire rénal et métabolique, a été récemment approuvé comme traitement préventif du rejet d'allogreffe. Ce traitement permet d'obtenir, en comparaison à la cyclosporine, une meilleure fonction rénale, une moindre incidence de survenu des anticorps anti-donneur, au prix d'une augmentation du risque de rejet aigu cellulaire. L'objectif de notre étude est d'évaluer, dans la vraie vie, la conversion tardive vers le bélatacept chez les patients transplantés rénaux stables sous CNI. Par ailleurs, nous avons évalué si un monitoring par le dosage du CXCL-9 urinaire pouvait permettre de dégager les patients à risque de rejet cellulaire sous bélatacept. Nous avons réalisé une étude rétrospective portant sur 35 patients transplantés rénaux sous CNI, présentant majoritairement une dysfonction chronique du greffon. Notre étude montre que la conversion tardive vers le Bélatacept a permis une stabilisation de la fonction rénale, une amélioration de l'HbA1c, et de la pression artérielle systolique à 12 mois de la conversion. Une amélioration de la fonction rénale a par ailleurs été observée dans le sous-groupe de patient présentant une dysfonction chronique du greffon. Nous n'avons pas observé d'effet indésirable majeur. Un seul épisode de rejet aigu objectivé par biopsie rénale est survenu. Le taux urinaire de CXCL-9 est resté négatif chez l'ensemble des patients qui n'ont pas présenté d'événements rénaux durant le suivi.

Abstract

Calcineurin inhibitor (CNI) have renal toxicity and metabolic side effects affecting graft and patient survival. Belatacept, a new immunosuppressor without renal and metabolic side effect, has been recently approved for preventing allograft rejection. This treatment allows, in comparison with cyclosporin, a better kidney graft function, a reduced incidence of donor specific antibody, despite an increased acute cellular rejection rate. The main objective is to assess, in a real-life scenario, the effect of late conversion to belatacept in stable kidney transplant recipients under calcineurin inhibitors. We also assess if urinary CXCL-9 monitoring could highlight patients at risk of acute cellular rejection under belatacept. We realised a retrospective study on 35 kidney graft transplant recipients with mainly chronic graft dysfunction who were under CNI. Our study shows that late conversion to belatacept leads to kidney graft function stabilization, a decreased of HbA1c and systolic blood pressure at 12 months post conversion. Significantly renal function improvement was observed in sub-group of chronic graft dysfunction. After conversion, no side effect was observed. Only one acute rejection occurred. Urinary CXCL-9 rate remains negative in all patients without renal event.

Table des matières

I.	<i>La transplantation rénale</i>	14
1.	Historique	14
2.	Pronostic en transplantation rénale	15
3.	Le rejet d'allogreffe	17
II.	<i>Toxicité des anti-calcineurines : tacrolimus et ciclosporine</i>	18
1.	Introduction	18
2.	Toxicité rénale	19
3.	Autres effets secondaires	20
III.	<i>Bélatacept</i>	21
1.	Mécanisme d'action	21
2.	Résultat en transplantation rénale : revue de la littérature.....	21
IV.	<i>Biomarqueurs en transplantation : Le dosage urinaire du CXCL-9</i>	23
V.	<i>Impact du bélatacept sur les compartiments lymphocytaires</i>	24
VI.	<i>Objectifs</i>	24
VII.	<i>Matériels et méthodes</i>	25
1.	Population	25
2.	Modalité du remplacement de l'immunosuppression.....	25
3.	Paramètres cardiovasculaires et métaboliques.....	26
4.	Dosage urinaire du CXCL-9.....	26
5.	Immunophénotypage des lymphocytes T	27
6.	Analyses statistiques	27
VIII.	<i>Résultats</i>	28
1.	Caractéristiques de la population.....	28
2.	Résultat en termes de fonction rénale	31
3.	Anticorps anti-donneur	33
4.	Evolution du profil tensionnel après la conversion	34
5.	Evolution des paramètres métaboliques	34
6.	Complications survenues après conversion au bélatacept.....	35
7.	Résultats du dosage du CXCL-9	36
8.	Résultats de l'immunophénotypage.....	40
IX.	<i>Discussion</i>	41
X.	<i>Conclusion</i>	47
	<i>Bibliographie</i>	47

I. La transplantation rénale

1. Historique

Les premières transplantations rénales réalisées en 1952, en l'absence de tout traitement immunosuppresseur, ont conduit à un arrêt précoce de fonction du greffon et au décès du patient.

En 1954 aux Etats-Unis et 1955 en France, ont eu lieu avec succès les premiers cas de transplantations rénales entre jumeaux homozygote en l'absence de traitement immunosuppresseur. Le succès de ces interventions a souligné l'importance d'une compatibilité parfaite entre le donneur et le receveur.

Les premières transplantations rénales entre donneur et receveur incompatibles ont été réalisées après irradiation corporelle totale et allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Bien qu'efficace en termes de survie du greffon, cette procédure conduisait le plus souvent au décès du patient des conséquences de l'immunosuppression et des réactions du greffon contre l'hôte.

L'introduction des inhibiteurs de la calcineurine dans les années 1970 s'est traduite par une franche amélioration de la survie des greffons rénaux ayant rendu la transplantation rénale préférable aux techniques de suppléance (hémodialyse et dialyse péritonéale).

Avec le développement progressif des immunosuppresseurs, une meilleure sélection du couple donneur/receveur, et une amélioration des techniques de préservation des greffons, la transplantation rénale s'est peu à peu imposée comme le traitement de référence de l'insuffisance rénale chronique terminale. Elle offre aux patients à la fois les meilleures chances de survie [1], et la meilleure qualité de vie [2] pour le tiers du

prix d'une année en hémodialyse [3]. En 2016, le taux de décès des patients transplantés était très inférieur à ceux des patients en dialyse (26 / 1000 contre 126 / 1000 pour une population âgée de 60 et 69 ans) (Agence de la biomédecine, bilan 2016).

Actuellement, le traitement d'entretien standard en transplantation rénale comprend : un inhibiteur de la calcineurine (le plus souvent le tacrolimus, ou la ciclosporine), un inhibiteur des bases puriques (le plus souvent le mycophénolate mofétil), associés à une corticothérapie.

2. Pronostic en transplantation rénale

La transplantation rénale ne reste qu'une étape au cours de la vie d'un patient transplanté puisque la durée de vie des greffons est limitée dans le temps, avec une médiane de survie estimée à 13,9 ans pour la cohorte de patient transplanté entre 2001-2005 (Agence de la biomédecine, bilan 2015). La survie des patients quant à elle est de 97% à 1 an. Les principales causes de décès et de perte des greffons sont respectivement les maladies cardiovasculaires et la néphropathie chronique d'allogreffe [4].

En 2011, le terme néphropathie chronique d'allogreffe a été supprimé de la classification de BANFF (classification permettant de grader les lésions histologiques, et de définir des catégories diagnostiques des ponctions biopsies de greffon). La néphropathie chronique d'allogreffe était alors définie comme une dysfonction chronique du greffon associée à la présence de lésion de fibrose interstitielle et d'atrophie tubulaire, de glomérulosclérose et de hyalinose artériolaire. Cette entité a été démantelée en lésion de toxicité des anti-calcineurines, de rejet cellulaire

chronique actif, de rejet humoral chronique actif, et de fibrose interstitielle et d'atrophie tubulaire isolée dans les classifications suivantes.

L'étude de Sellares et al [5], réalisée en 2014, a montré que la principale cause de perte des greffons était le rejet médié par les anticorps dirigés contre le greffon. Actuellement, 2 à 10 % des patients sous un régime d'immunosuppression standard développent des DSA dans l'année suivant la transplantation rénale [6,7]. Ce chiffre peut atteindre, dans certaine cohortes, 20 % à 5 ans [8]. La survenue de DSA de novo est favorisée par la non observance [5]. Par ailleurs, lors de la survenue d'un rejet humoral, les traitements actuellement disponibles n'ont que peu d'effet sur la survie des greffons. En effet, la survie des greffons à 3 ans, après un épisode de rejet humoral traité par Rituximab, immunoglobulines IV, et corticoïde est de 50 % [8].

La comparaison des courbes de survie des greffons (Figure 1) montre une amélioration significative de la survie des greffons à 1 et 5 ans. En effet, les survies à 1 an, des cohortes 1986-1990, 1991-1995, 1996-2000, 2001-2005, 2006-2008, sont respectivement de 83,7%, 86,3%, 91,0%, 92,2% et 92,6%. Les survies à 5 ans pour les mêmes cohortes sont respectivement de 68,2%, 74,5%, 80,5% 80,6%, 80%. Bien que l'on observe une amélioration de la survie des greffons à 1 et 5 ans, la comparaison des courbes de survie suggère que l'amélioration de la survie à 5 ans soit la conséquence de l'amélioration de la survie à 1an. En effet, après la première année de transplantation les pentes de survie des greffons restent parallèles entre les différentes cohortes suggérant que l'immunosuppression actuelle n'a eu d'impact que sur les phénomènes précoces de pertes des greffons. La principale cause de perte des greffons, outre les dysfonctions primaires qui ne sont pas d'origine immunologiques, est le rejet d'allogreffe.

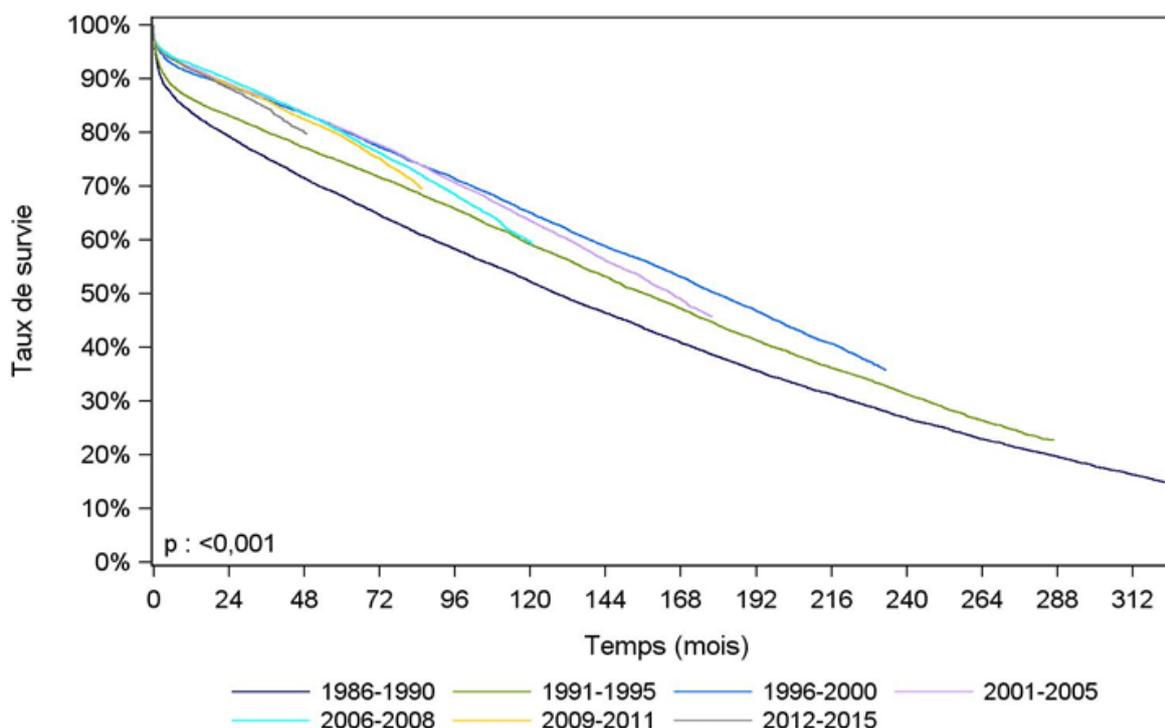


Figure 1 : Survie du greffon rénal en fonction de la période de greffe (Agence de biomédecine 2016).

3. Le rejet d'allogreffe

La transplantation rénale est un acte chirurgical qui consiste à suppléer un organe défaillant par un organe sain, issu de la même espèce mais génétiquement différent. Les différences de patrimoines génétiques entre donneur et receveur sont responsables d'une allo-reconnaissance du greffon par le système immunitaire du receveur qui va être à l'origine de la destruction de l'organe transplanté : le rejet d'allogreffe. On distingue plusieurs types de rejet qui peuvent être classés histologiquement selon la classification Banff [9]:

- Le rejet cellulaire, caractérisé par une infiltration du greffon par les lymphocytes T cytotoxiques,
- Le rejet humoral, médié par les anticorps dirigés contre le greffon, caractérisé par une inflammation de la microcirculation (glomérulite, capillarite péri-tubulaire), et le dépôt de C4d sur les parois des capillaires péri-tubulaire. La

fixation des anticorps sur l'endothélium du greffon peut être responsable soit de l'activation de la cascade du complément, soit du recrutement d'effecteurs de l'immunité innée (monocyte/macrophage, polynucléaire, lymphocyte T gamma delta).

- Le rejet vasculaire, caractérisé par une atteinte des vaisseaux de moyen calibre par les lymphocytes T cytotoxiques. L'atteinte vasculaire pouvant être observée lors d'un rejet cellulaire ou d'un rejet humoral.
- Les rejets cellulaires et humoraux peuvent être aigus ou chroniques actifs selon qu'ils s'associent ou non à des lésions de chronicité (fibrose interstitielle, double contour de la membrane basale glomérulaire).

A côté des lésions de rejet, les dysfonctions chroniques des greffons peuvent également résulter d'une toxicité des immunosuppresseurs.

II. Toxicité des anti-calcineurines : tacrolimus et ciclosporine

1. Introduction

Les inhibiteurs de la calcineurine (tacrolimus et ciclosporine) présentent une action immunosuppressive en inhibant une phosphatase dépendante du calcium et de la calmoduline : la calcineurine, molécule impliquée dans l'activation du lymphocyte T. Pour inhiber la calcineurine, la ciclosporine et le tacrolimus, se lient respectivement à la cyclophiline et au FKBP12, bloquant ainsi le premier signal d'activation lymphocytaire [10].

2. Toxicité rénale

Bien que les inhibiteurs de la calcineurine soient un pilier de l'immunosuppression standard, ces médicaments sont responsables de toxicités rénales aiguës et chroniques.

Les toxicités rénales aiguës sont :

- Insuffisance rénale aiguë fonctionnelle par vasoconstriction de l'artériole afférente glomérulaire qui est une toxicité dose dépendante, initialement réversible.
- Tubulopathie caractérisée par des lésions de nécrose tubulaire aiguë associées à des vacuolisations isométriques du cytoplasme des cellules épithéliales tubulaires.
- Toxicité vasculaire aiguë :
 - Artériolopathie aiguë, liée à une toxicité directe sur les cellules endothéliales sans phénomène d'agrégation plaquettaire. Au cours de l'artériolopathie aiguë, les biopsies rénales retrouvent une ballonnisation et une vacuolisation des cellules endothéliales et des myocytes de la média.
 - Syndrome de microangiopathie thrombotique, caractérisé par une artériolopathie aiguë associée à un phénomène d'agrégation plaquettaire. Au cours de la toxicité des anti-calcineurines, ce syndrome peut être limité au rein ou plus rarement se présenter sous la forme d'une maladie systémique.

Les toxicités rénales chroniques sont responsables de lésions histologiques irréversibles touchant l'ensemble des compartiments rénaux :

- Artériolaire (dépôt hyalin sous-endothéliaux),
- Glomérulaire (sclérose glomérulaire, hyalinose segmentaire et focale)
- Tubulo-interstitielle (atrophie tubulaire et fibrose interstitielle).

L'ensemble de ces lésions étant à l'origine d'une diminution du débit de filtration glomérulaire. Ces différentes toxicités rénales sont particulièrement visibles chez les patients bénéficiant d'une transplantation d'organe solide non rénale [11-13]. En effet, le risque d'insuffisance rénale à 5 ans après transplantation d'organe non rénale est estimé entre 7 à 21 % [14].

En plus de leur toxicité rénale, les inhibiteurs de la calcineurine sont également responsables d'autres effets secondaires qui impactent sur la survie des patients et des greffons

3. Autres effets secondaires

Parmi les effets secondaires des anti-calcineurines qui impactent la survie des patients et des greffons, on peut noter :

- Des effets secondaires cardiovasculaires :
 - Hypertension artérielle [15,16]
 - Diabète post transplantation (NODAT : New Onset Diabetes After transplantation) [17-19]
 - Dyslipidémie [20]
- Une baisse de l'immunité responsable d'une augmentation du risque infectieux

- Neuropathie périphérique

Une nouvelle molécule, le bélatacept, dépourvu de ces toxicités rénales, métaboliques et neurologiques, a été développée en 2005 [21].

III. Bélatacept

1. Mécanisme d'action

Le bélatacept, est une protéine de fusion constituée du domaine extracellulaire modifié de l'antigène 3 cytotoxique humain associé au lymphocyte T (CTLA-4) lié au fragment Fc d'une immunoglobuline G1 humaine (IgG1). La portion CTLA-4 modifiée de la protéine de fusion se lie spécifiquement aux récepteurs CD80 et CD86 présents à la surface des cellules présentatrices d'antigènes, empêchant ainsi l'accès du CD28 au CD80/86. Par conséquent le bélatacept bloque la costimulation des lymphocytes médiée par le CD28 (signal 2), inhibant ainsi l'activation des lymphocytes T.

2. Résultat en transplantation rénale : revue de la littérature

Deux études multicentriques de non infériorité ont comparé le bélatacept de novo versus la ciclosporine, chez des patients bénéficiant d'une transplantation rénale avec induction par anticorps anti-IL2 (basiliximab), et immunosuppression de maintenance par mycophenolate mofétil et corticoïde. Ces études ont montré que le bélatacept permettait d'obtenir une meilleure survie des patients et des greffons, une meilleure fonction rénale, une moindre incidence de survenue d'anticorps anti-donneurs (DSA), au prix d'une augmentation de la fréquence des rejets cellulaires (BENEFIT et BENEFIT-EXT).

Du fait de son absence de toxicité rénale, le bélatacept a également été évalué chez les patients transplantés sous immunosuppression standard, afin de permettre une éviction des anti-calcineurines. La conversion tardive du tacrolimus vers le bélatacept a permis de stabiliser la fonction rénale chez les 7 patients de l'étude pilote de Gupta and al [22]. Dans cette étude le délai médian entre la transplantation et la conversion vers le bélatacept était de 10.81 ans. L'étude de Paz and al. [23] avait montré sur 8 patients une amélioration de la fonction rénale ainsi que l'absence d'évènement indésirable grave après conversion. Cependant dans l'étude de Paz, le délai médian entre la transplantation et la conversion était de 23 jours. L'étude de Schulte K et al, a montré à 12 mois une amélioration de la fonction rénale chez 20 patients avec un DFG moyen à 22.2+/-9.4 mL/min à l'inclusion et à 32.1 +/-12.6 mL/min. Dans cette étude, le délai moyen entre la transplantation et la conversion était de 2.4 ans.

Cependant, les études sur les conversions tardives, réalisées sur des effectifs réduits de patients peut minimiser le risque de rejet cellulaire après conversion. Dans l'étude de Schulte K. et al., 2 patients sur 20 avait présentés des rejets cellulaires objectivés par biopsie rénale dans l'année suivant la conversion [24]. Dans l'étude BENEFIT, l'incidence de survenue d'un rejet aigu, ainsi que la sévérité du rejet, étaient plus importantes dans le groupe bélatacept par rapport au groupe ciclosporine (incidence 17 (bélatacept LI) à 22% (bélatacept MI) vs 7% (CsA)).

Afin de confirmer la présence d'un rejet, la réalisation d'une ponction biopsie du greffon est nécessaire. Bien que ce geste soit un acte routinier, il reste non dénué de risque, et ne permet l'analyse que d'une fraction du parenchyme rénal. De plus l'analyse histopathologique est sujette à une variabilité inter-observateur. Par conséquent, bien que l'analyse histopathologie reste à l'heure actuelle le « gold standard » du diagnostic de rejet, le développement de biomarqueurs s'avère nécessaire.

IV. Biomarqueurs en transplantation : Le dosage urinaire du CXCL-9

Le CXCL-9, également nommée Monokine Induced by Gamma interferon (MIG), est une chémokine attractante des lymphocytes T et des cellules NK, synthétisée par les monocytes/macrophages, les cellules endothéliales, et les cellules tubulaires rénales en réponse à l'IFN γ [25]. Outre son rôle d'attraction lymphocytaire, cette chémokine est également capable d'induire la prolifération et d'augmenter les fonctions effectrices des lymphocytes T [26].

L'étude de Hu et al [27], a montré que les taux de CXCL-9 et de CXCL-10 urinaires de 23 patients étaient associés aux dysfonctions du greffon, incluant les rejets aigus, les nécroses tubulaires aiguës, et les néphropathies à BK virus.

Raban M et al [28], ont montré dans une étude prospective qu'un faible taux de CXCL-9 et de CXCL-10 urinaire lors du suivi longitudinal de 300 patients durant 1 an permettait de prédire l'absence de complication immunologique dans l'année post transplantation.

Dans une étude multicentrique observationnelle portant sur 280 adultes et enfants ayant bénéficié d'une première transplantation rénale, Hricik E. D et al [29], ont également montré qu'un faible taux de la protéine CXCL-9 urinaire (< 35pg/mL) mesurée par la technique ELISA permettait d'éliminer une étiologie immunologique lors de la survenue d'une dysfonction rénale. Dans cette étude, le risque relatif de rejet aigu lors d'une augmentation de la protéine urinaire CXCL-9 était de 3.4 (odds ratio). La valeur prédictive positive et la valeur prédictive négative étaient estimées respectivement à 67,6% et 92%. L'étude montre en plus qu'il existe un délai d'environ

30 jours entre l'augmentation du CXCL-9 urinaire et la détection clinique d'un rejet aigu.

L'ensemble de ces résultats suggèrent que la quantification urinaire de la protéine CXCL-9 apparaît comme un excellent marqueur non invasif pour éliminer une cause inflammatoire, immunologique ou infectieuse, lors d'une dysfonction du greffon. Sa quantification semble donc particulièrement intéressante pour monitorer la conversion vers le bélatacept des patients sous immunosuppression standard.

V. Impact du bélatacept sur les compartiments lymphocytaires

Le bélatacept est un inhibiteur du signal 2 d'activation lymphocytaire. En bloquant le signal de costimulation (CD28/CD80-86), nous faisons l'hypothèse que la conversion vers le bélatacept a un impact sur l'immunophénotypage du sang périphérique.

Les données de la littérature suggèrent que les patients traités en première intention par bélatacept (patient de l'étude BENEFIT et BENEFIT -EXT) présentent des taux de lymphocytes B naïfs et transitionnels plus élevés que les patients sous ciclosporine [30]. L'étude de Matz M et al, a quant à elle étudié le compartiment lymphocytaire T chez les patients ayant bénéficié d'une conversion d'un inhibiteur de la calcineurine et d'inhibiteur des mTOR vers le bélatacept. Dans cette étude de faible effectif, les auteurs n'ont pas montré de différence dans le compartiment lymphocytaire T [31].

VI. Objectifs

L'objectif principal de cette étude est de déterminer si la conversion tardive de l'immunosuppression standard vers un traitement non néphrotoxique est efficace en

termes de prévention du rejet, de survenu de complication, et d'amélioration des paramètres métaboliques.

Les objectifs secondaires sont :

- L'étude du CXCL-9 urinaire en tant que biomarqueur de la survenue d'un rejet d'allogreffe sous bélatacept
- De rechercher des modifications des compartiments lymphocytaires par l'immunophénotypage des lymphocytes périphériques

VII. Matériels et méthodes

1. Population

Il s'agit d'une étude rétrospective ayant eu lieu au CHU de Grenoble entre 2016 et 2018. 35 patients ayant bénéficié d'une transplantation rénale ont été inclus dans l'étude. Les transplantations rénales ont eu lieu pour 34 patients au CHU de Grenoble. Un patient a bénéficié d'une transplantation au CHU de Lyon. Les caractéristiques des patients sont présentées dans la section « résultat ».

2. Modalité du remplacement de l'immunosuppression

Les patients sélectionnés ont débuté la conversion en recevant une perfusion de 5mg/kg de bélatacept toutes les 2 semaines pendant 1 mois suivi d'une perfusion mensuelle. Durant le premier mois de la conversion, la posologie d'inhibiteur de la calcineurine n'a pas été modifiée. Durant le 2^{ème} mois, la posologie d'inhibiteur de la calcineurine a été divisée par 2, puis le traitement était progressivement arrêté jusqu'au 3^{ème} mois. Chez 34 patients, les inhibiteurs de la calcineurine ont été arrêtés avant le 3^{ème} mois. Un patient a arrêté le traitement au 6^{ème} mois. Les posologies de

mycophenolate mofétil et/ou corticoïde n'ont pas été modifiées. Chez les 2 patients ayant bénéficié d'une immunosuppression par tacrolimus et évérolimus, l'évérolimus a été remplacé par le mycophénolate mofétil.

3. Paramètres cardiovasculaires et métaboliques

Les valeurs de pression artérielle systolique et diastolique ont été obtenues par mesure de la pression artérielle à l'inclusion et 12 mois après la conversion, à l'aide d'un dynamomètre.

Chez les patients ayant un antécédent de diabète, ceux ayant bénéficié d'une conversion vers le bélatacept pour optimisation du diabète, et pour les patients ayant développé un NODAT, un dosage de l'HbA1c a été réalisé à l'inclusion et au 12^{ème} mois après la conversion. Le dosage de l'HbA1c a été réalisé au laboratoire central du CHU de Grenoble par chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC).

28 patients ont également bénéficié d'un dosage du LDL-c avant l'inclusion et dans l'année qui a suivi la conversion vers le bélatacept. Le taux de LDL-c a été déterminé par la formule de Friedewald après dosage du cholestérol total, des HDL-c et des triglycérides réalisés au laboratoire central du CHU de Grenoble

4. Dosage urinaire du CXCL-9

Le dosage du CXCL-9 a été réalisé sur les urines à l'inclusion puis M1, M3, M6, et M12. Les prélèvements d'urines ont été centrifugés à 2000 g pendant 30 min à 4 °C dans les 4 heures après le recueil. Le surnageant a été divisé en aliquots et congelé à -80°C. Les aliquots ont ensuite été dilués au 1/2 dans 0,05% de Tween20/0.4% de BSA et phosphate-buffered saline (PBS). Le dosage du CXCL-9 a été réalisé par la technique ELISA. Le seuil de 200 pg/mL est considéré comme positif.

5. Immunophénotypage des lymphocytes T

L'immunophénotypage a été réalisé sur sang périphérique à l'inclusion et M12 par cytométrie de flux au laboratoire du CHU de Grenoble sur le cytomètre BD FACSCanto-II TM Analyzer (BD Biosciences®, San José, CA). L'analyse ayant porté sur les populations T, B, NK, ainsi que sur les sous-populations T et B.

Les anticorps utilisés sont les suivants : FITC-CD3 (Sk7 clone, BD®), PE-CD16 (B73.1 clone, BD®), PE-CD56 (NCAM16.2 clone, BD®), PerCPcy5.5-CD45 (2D1 HLE-1, BD®), PE-Cy7-CD4 (SK3 clone, BD®), APC-CD19 (SJ25C1 clone, BD®), APC-Cy7-CD8 (SK1 clone, BD®), V450-HLA-DR (L243 clone, BD®), PE-CD8 (B9.11 clone, BD®), PerCP-Cy5.5-CD4 (SK3 clone, BD®), PC7-CD3 (UCHT1 clone, BD®), APC-CD45RA (HI100 clone, BD®), Vb421-CD197(CCR7) (150503 clone, BD®), FITC-IgD (F0189 clone, AGILENT (DAKO®)), PE-CD10 (ALB1 clone, Beckman Coulter® (BC)), PerCP-Cy5.5-CD38 (HIT2, BD®), PC7-CD27 (1A4CD27 clone, BC®), APC-IgM (G20-127 clone, BD®), and APC-H7- CD19 (SJ2SC1 clone, BD®).

L'analyse des données a été réalisée avec le logiciel BD® FACS Diva Software v8.

6. Analyses statistiques

Pour la comparaison de valeurs biologiques, un test non paramétrique sur les valeurs appariées, ou test de Wilcoxon, a été réalisé.

Pour la comparaison de valeurs biologiques avec plusieurs points temporel, un test non paramétrique sur les valeurs appariées, ou test de Kruskal-Wallis, a été réalisé

Un $p < 0,05$ a été considéré comme significatif.

Le Logiciel Graph pad prism V7® a été utilisé pour la réalisation des tests statistiques.

VIII. Résultats

1. Caractéristiques de la population

Les caractéristiques détaillées des patients sont présentées dans le tableau 1.

35 patients ont été inclus dans cette étude rétrospective. L'âge médian à la transplantation était de 49,71 +/- 13,53 ans. 31 patients avaient bénéficié d'une première transplantation. Pour 4 patients, il s'agissait de la deuxième transplantation. La majorité des patients bénéficiaient d'un traitement par hémodialyse (n=26) ou par dialyse péritonéale (n=3) avant la transplantation. Un patient avait bénéficié d'une transplantation combiné rein-pancréas compliquée d'une thrombose du greffon pancréatique à J5. La majorité des transplantations rénales ont été réalisées à partir d'un donneur décédé par mort encéphalique (n=20). On note 9 patients inclus, dont le greffon était issu d'un donneur vivant apparenté. Les transplantations rénales ont été réalisées en compatibilité ABO. 2 patients avaient des anticorps anti-donneurs (DSA à l'inclusion) de classe I avec des MFI de 1604 et 1531 à l'inclusion.

Les caractéristiques de l'immunosuppression avant le switch sont également présentées dans le tableau 1. La majorité des patients bénéficiaient d'une immunosuppression par un inhibiteur de la calcineurine (tacrolimus), et un inhibiteur des bases puriques (n=18). 10 patients supplémentaires étaient également traités par une corticothérapie en plus de l'immunosuppression par tacrolimus et mycophénolate mofétil.

Les causes de la conversion vers le bélatcept étaient majoritairement une dysfonction chronique du greffon (n= 22, dont la conversion pour 2 patients avait également pour but d'optimiser la prise en charge d'un diabète ou d'une dyslipidémie

coexistent à la dysfonction chronique). Les autres motivations pour la conversion étaient : l'existence d'une neuropathie périphérique attribuable ou aggravée par les inhibiteurs des calcineurines (n=3), l'optimisation d'un diabète isolé (n=2), l'existence d'une dyslipidémie isolée (n=1), la présence d'une interaction médicamenteuse (n=1), la non-observance médicamenteuse (n=1), l'existence de pancréatite aiguë à répétition (n=1), et pour 4 patients, l'objectif était une néphroprotection sans dysfonction du greffon.

La médiane du délai entre la transplantation et la conversion vers le bélatcept était de 3.35 ans (intervalle interquartile : 1.30 – 7.17). Les modalités de la conversion sont détaillées dans la section « matériel et méthode ».

Population totale, n	35
Caractéristiques des receveurs :	
Homme, n (%)	27 (77,14%)
Âge à la transplantation, moyenne +/- SD, années	49,71 +/- 13,53
Âge à la conversion, moyenne +/- SD, années	55,48 +/-12.49
Causes d'insuffisance rénale terminale, n (%)	
Glomérulonéphrite	11 (31,43)
PKAD	8 (22,86)
Indéterminée	5 (14,29)
Vasculaire	3 (8,57)
Diabétiques	3 (8,57)
Malformative	2 (5,71)
Héréditaire	2 (5,71)
Néphrocalcinose	1 (2,86)
Traitement de suppléance, n (%)	
Hémodialyse, n (%)	26 (74,29)
Dialyse péritonéale, n (%)	3 (8,57)
Transplantation préemptive, n (%)	6 (17,14)
Caractéristique des donneurs	
Age des donneurs, moyenne +/- SD, années	49,31 +/-16,64
Homme, n (%)	20 (57,14%)
Donneur décédé, n (%)	25 (71,43)
Donneur vivant, n (%)	9 (25,71)
Donneur à critère étendu, n (%)	11 (31,43)
Variable de la transplantation	
2 ^{ème} transplantation, n (%)	4 (11,43)
Transplantation rénale seule, n (%)	34 (97,14)
Antécédent de DSA, n (%)	2 (5,71)
Antécédent d'anticorps anti-HLA classe I, n (%)	4 (14,81)
Antécédent d'anticorps anti-HLA classe II, n (%)	2 (5,71)
Antécédent d'anticorps anti-HLA classe I et II, n (%)	2 (5,71)
Mismatch CMV	
D+/R-, n (%)	5 (14,29)
D-/R+, n (%)	7 (20)
Reprise retardée de fonction, n (%)	9 (25,71)
Raison de la conversion :	
Dysfonction chronique du greffon, n (%)	20 (57,14)
Dysfonction chronique du greffon et diabète, n (%)	1(2,86)
Dysfonction chronique du greffon et dyslipidémie, n (%)	1(2,86)
Néphroprotection sans dysfonction, n (%)	4(11,42)
Neuropathie périphérique, n (%)	3(8,57)
Diabète, n (%)	2(5,71)
Dyslipidémie, n (%)	1(2,86)
Interaction médicamenteuse, n (%)	1(2,86)
Non adhérence, n (%)	1(2,86)
Pancréatite aiguë à répétition, n (%)	1(2,86)

Tableau 1 : Caractéristique des patients.

2. Résultat en termes de fonction rénale

a. Résultats globaux

La moyenne de la créatininémie à l'inclusion était de 169.1 +/- 72.17 $\mu\text{mol/L}$, soit un DFG médian estimé par la formule CKD-EPI de 45.71 +/- 23.87 mL/min/1.73m². La protéinurie médiane était de 0.2622 +/- 0.2642 g/L.

La conversion vers le bélatacept n'a pas entraîné de modification de la fonction rénale chez les 35 patients (tableau 2). Le delta moyen de créatininémie, du DFG estimé (CKD-EPI), et de la protéinurie entre l'inclusion et 1 an après conversion sont respectivement de - 8.343 +/- 40.41 $\mu\text{mol/L}$ (p=0.4484), 0.1143 +/- 10.49 mL/min/1.73m² (p=0.6053), et 0.01686 +/-0.2917 g/L (p=0.9879).

	M0	M1	M3	M6	M12	p
Moyenne de créatininémie, $\mu\text{mol/L}$ (ET)	169.1 (72.17)	172.7 (67.98)	160.5 (61.53)	164.9 (63.95)	160.8 (61.11)	0.0965
DFG estimé (CKD-Epi), mL/min/1.73m² (ET)	45.71 (23.87)	43.2 (20.78)	46.8 (22.34)	45.14 (20.44)	45.83 (20.51)	0.0953
Protéinurie, g/L (ET)	0.2622 (0.2642)	0.2444 (0.216)	0.2638 (0.2335)	0.3125 (0.3954)	0.2438 (0.2127)	0.4574

Tableau 2 : Résultat de la fonction du greffon.

Les patients ayant bénéficié de la conversion vers le bélatacept plus d'un an après la transplantation (n=29) ont été inclus pour une analyse avant-après conversion. Le delta de créatininémie et de DFG entre 1 an avant l'inclusion et l'inclusion, et entre l'inclusion et 1 an après la première perfusion de bélatacept était respectivement de -4,414 +/- 48,99 et -3,69 +/- 27,05 $\mu\text{mol/L}$ (p = 0.2247), et 6,2 et 1.718 mL/min/1.73m² (p = 0.2132).

Par ailleurs, comme les 35 patients inclus ont bénéficié d'une conversion vers le bélatacept pour des raisons médicales différentes, une analyse en sous-groupe sur les raisons de la conversion a été réalisée.

b. Résultats de la fonction rénale chez les patients présentant une dysfonction chronique du greffon

22 patients ont bénéficié d'une conversion vers le bélatacept pour une dysfonction chronique du greffon. La moyenne de la créatininémie, du DFG estimé par la formule CKD-EPI, et la protéinurie à l'inclusion de ce sous-groupe était respectivement de 205.1 $\mu\text{mol/L}$ (+/- 64.86), 33.09 mL/min/1.73m² (+/- 12.95), et 0.2973 g/L (+/- 0.3154). Dans ce sous-groupe, la conversion vers le bélatacept a permis une amélioration significative de la fonction rénale (créatininémie et DFG estimé) à 1 an (tableau 3). La protéinurie n'a pas été modifiée par la conversion vers le bélatacept.

	Delta M12-MO	p
Moyenne de créatininémie, $\mu\text{mol/L}$ (ET)	-19.64 (46.28)	0.0366
DFG estimé (CKD-Epi), mL/min/1.73m² (ET)	4.227 (7.782)	0.0132
Protéinurie, g/L (ET)	-0.02636 (0.3437)	0.664

Tableau 3 : Résultat de l'analyse en sous-groupe de l'évolution de la fonction rénale chez les patients ayant bénéficié d'une conversion vers le bélatacept pour une dysfonction chronique du greffon.

Nous avons également étudié dans ce sous-groupe si le délai entre la transplantation et la conversion avait un impact sur l'amélioration de la fonction rénale. Le graphique ci-dessous représente l'évolution de la créatininémie et du DFG (figure 2) en fonction du délai entre la transplantation et la conversion chez les patients ayant bénéficié d'une conversion pour dysfonction du greffon. On observe que ce délai semble avoir un impact puisque les patients qui ont bénéficié d'une conversion dans l'année qui a suivi la transplantation ont une amélioration de la fonction rénale. Les autres patients

semblent également bénéficier de la conversion mais dans une moindre mesure. Les effectifs étant trop faibles, aucune analyse statistique n'a été réalisée.

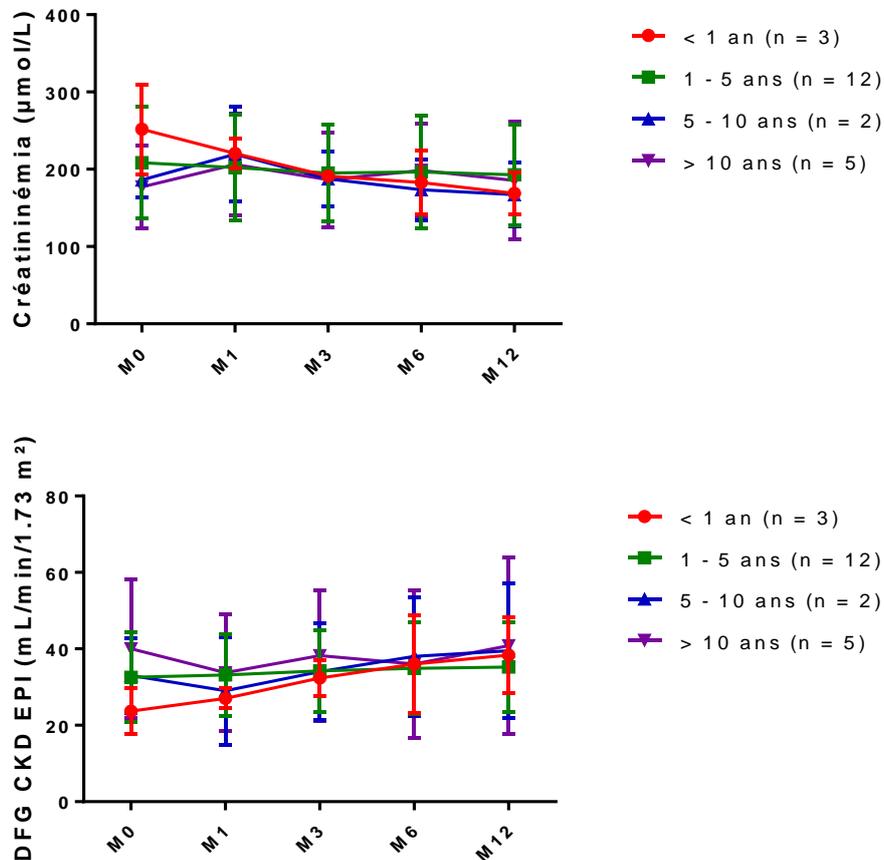


Figure 2 : Evolution de la fonction rénale chez les patients ayant bénéficié d'une conversion pour dysfonction chronique du greffon en fonction du délai entre la transplantation rénale et la conversion de l'immunosuppression.

3. Anticorps anti-donneur

2 patients ont bénéficié d'une conversion vers le bélatcept alors qu'ils avaient des anticorps anti-donneurs. Aucun n'a présenté de rejet aigu humoral dans l'année après l'introduction du bélatcept. Un patient a présenté une décroissance de la MFI du DSA passant de 1531 à 867. Chez le second patient, le DSA a disparu lors du suivi.

Aucun patient de la cohorte n'a développé de DSA dans l'année qui a suivi la conversion vers le bélatcept.

4. Evolution du profil tensionnel après la conversion

La tension artérielle prise à M0 et M12 a été colligée pour les 35 patients. Les résultats obtenus montrent que la conversion au bélatacept a permis une amélioration significative de la pression artérielle systolique, avec une baisse moyenne de 8.77 mmHg entre l'inclusion et 12 mois après la conversion ($p = 0.0399$) (figure 7). La pression artérielle diastolique n'a pas été améliorée par la conversion passant de 86.57 mmHg à 84,17 mmHg ($p = 0,3699$).

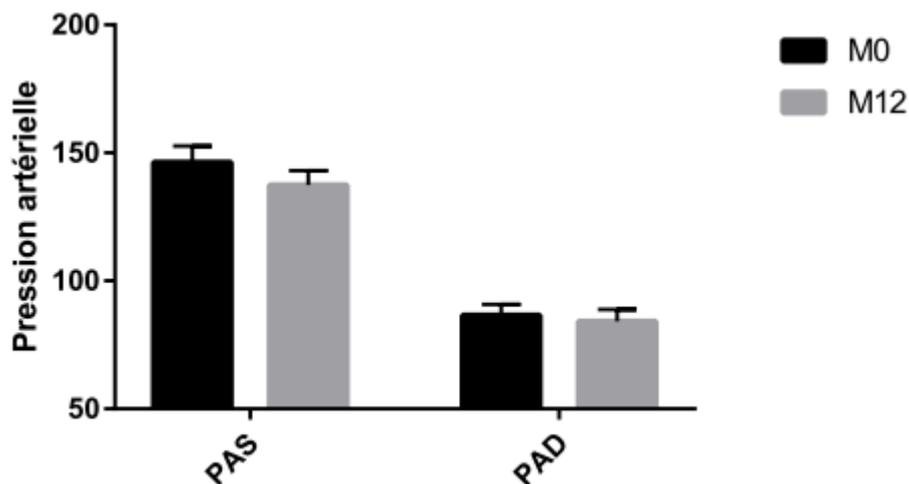


Figure 7 : Evolution de la moyenne de la pression artérielle après la conversion vers le bélatacept. Les barres d'erreurs représentent l'intervalle de confiance à 95% de la moyenne.

5. Evolution des paramètres métaboliques

a. Evolution de l'hémoglobine glyquée après conversion

Chez 10 patients ayant pour antécédent un diabète (diabète type 1, diabète type 2, NODAT), le dosage de l'HbA1c a été effectué à l'inclusion puis à M3, M6 et M12. La conversion vers le bélatacept a permis une amélioration significative de l'HbA1c entre l'inclusion et 1 an après la perfusion, avec des HbA1c respectives de 7.125 +/- 1.167 et 6.3 +/- 1.062 % soit une baisse de 0.825 ($p=0.0234$) (figure 8). Parmi les patients, 2

patients étaient sous corticothérapie. Chez un patient la corticothérapie a été divisée par 2 (de 10 à 5 mg durant le suivi). Pour le second patient, la corticothérapie n'a pas été modifiée.

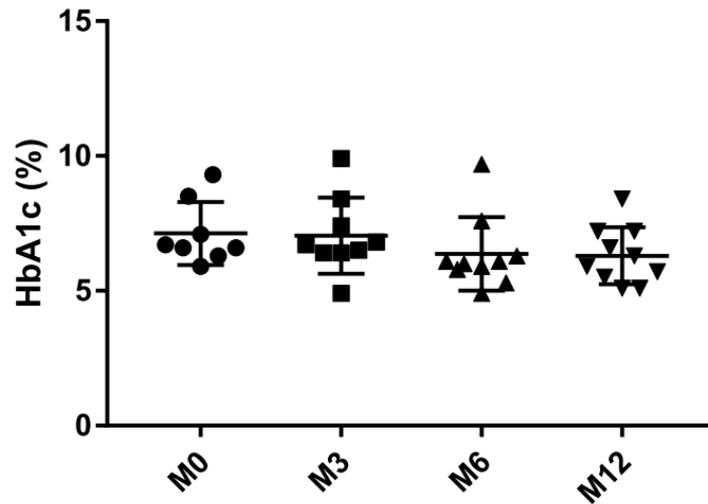


Figure 8 : Evolution de l'HbA1c après conversion de l'immunosuppression par le bélatacept.

b. Evolution du profil lipidique

27 patients ont bénéficié d'un dosage lipidique après la transplantation rénale et dans l'année qui a suivi la conversion vers le bélatacept. Nous n'avons pas observé de variation du taux de LDL-c après la conversion. En effet, le taux de LDL-c, estimé par la formule de Friedewald, était respectivement 1.011 ± 0.3001 et 1.003 ± 0.4403 g/L ($p=0.5556$).

6. Complications survenues après conversion au bélatacept

Les principales complications observées durant l'étude sont présentées dans le tableau 4. Deux épisodes thrombo-emboliques majeures sont survenus : un infarctus du myocarde et un accident vasculaire cérébral survenu respectivement à 6 et 7 mois après la première perfusion de bélatacept. Les patients ayant présentés les

complications thrombo-emboliques avaient des antécédents cérébro-vasculaires antérieurs. Aucune lympho-prolifération post-transplantation n'a été observée. On note 4 épisodes infectieux bénins, n'ayant pas entraîné d'hospitalisation.

Pneumopathie virale	2
Infection urinaire (n'ayant pas nécessité d'hospitalisation)	
Infection urinaire simple	1
Pyélonéphrite	1
Thrombose artérioveineuse	
Thrombose veineuse superficielle	1
Accident vasculaire cérébral	1
Infarctus du myocarde	1
Thrombose de fistule	1

Tableau 4 : Complications survenues dans l'année ayant suivi la première perfusion de bélatcept

7. Résultats du dosage du CXCL-9

Les 35 patients de l'étude ont bénéficié d'un dosage urinaire du CXCL-9 à l'inclusion, à M1, M3, M6 et M12. Les résultats globaux sont présentés ci-dessous :

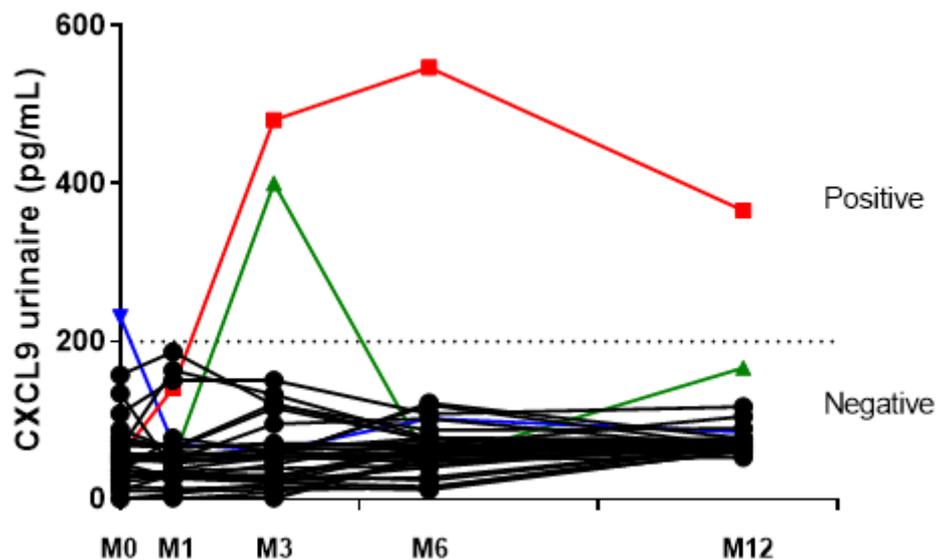


Figure 3 : Evolution des dosages du CXCL-9 urinaire.

La figure 3 montre que la majorité des patients ont eu des dosages répétés de CXCL-9 inférieur au taux considéré comme significativement positif (200pg/mL). On note que seulement 3 patients ont présenté à, au moins, une reprise un dosage positif du CXCL-9. Chacun des patients est détaillé ci-dessous. Lorsque le taux de CXCL-9 urinaire était inférieur à 200pg/mL lors des dosages répétés, aucun événement rénal n'a été noté.

Le patient n°1 (figure 4) a bénéficié d'une conversion vers le bélatacept 1.02 an après la transplantation rénale pour une dysfonction chronique du greffon. 7 jours avant la conversion, une réactivation urinaire du BK-virus, avec PCR sanguine négative, a conduit à une modification de l'immunosuppression, avec relais du mycophénolate mofétil par un inhibiteur de mTOR (évérolimus). La conversion a donc été réalisée dans un contexte de sous-immunosuppression. A l'inclusion, le dosage urinaire du CXCL-9 était supérieur à la valeur seuil. Il existait alors une virurie à BK virus. A 4 mois, alors que le dosage urinaire de M1 et M3 du CXCL-9 était revenu dans les normes et malgré la persistance d'une virurie à BK virus, le patient a présenté un tableau d'insuffisance rénale aiguë organique avec, à la biopsie, présence d'un rejet aiguë cellulaire grade IA. Le traitement par 3 bolus de solumédrol a permis une amélioration de la fonction rénale. A chaque recherche, la PCR sanguine du BV virus était négative. On ne retrouve pas d'impact de ce rejet sur la fonction rénale à 1 an. En effet, chez ce patient le delta de créatininémie et de DFG entre la première perfusion de bélatacept et 1 an post-conversion sont respectivement de $-36\mu\text{mol/L}$ et 7 mL/min/1.73m^2 .

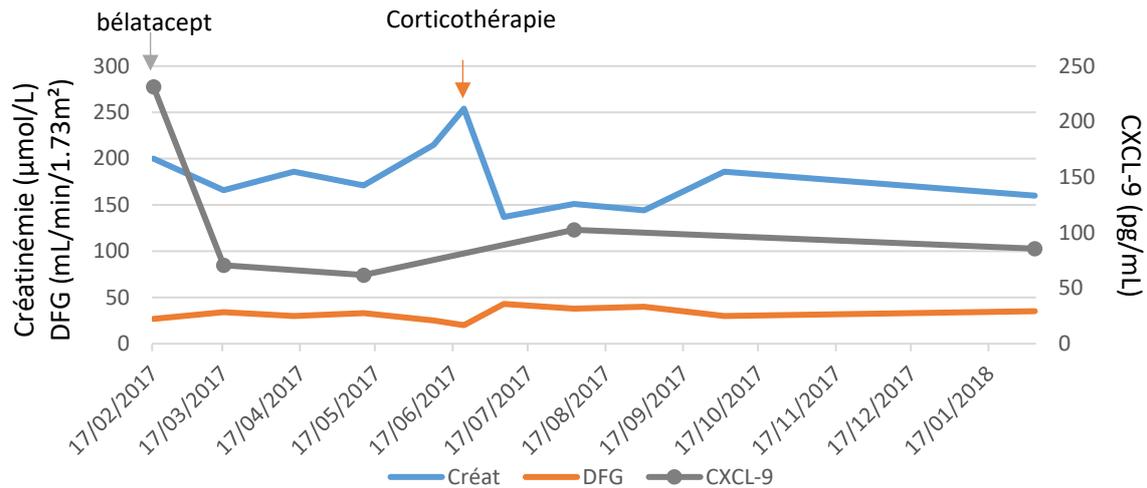


Figure 4 : Evolution du CXCL-9 urinaire, du DFG et de la créatininémie chez le cas n°1

La patiente n°2 (figure 5) a bénéficié d'une conversion vers le bélatacept 0.63 an après la transplantation rénale pour inobservance thérapeutique. En effet, 3 mois avant la conversion, la patiente a présenté un tableau d'insuffisance rénale aiguë consécutif à l'arrêt de l'immunosuppression. La biopsie du greffon a mis en évidence l'existence d'un rejet aigu cellulaire grade Ib traité par 6 jours de corticothérapie et 7 jours d'anti-thymoglobuline. Ce traitement a permis l'amélioration de la fonction rénale. A 3 mois de la conversion, la patiente a présenté un nouvel épisode d'insuffisance rénale aiguë organique. Devant l'antécédent de rejet aigu cellulaire, un traitement par bolus de corticoïde a été débuté et une ponction biopsie du greffon a été réalisée 48h après l'initiation de la corticothérapie. Cette ponction biopsie a mis en évidence la présence d'une fibrose interstitielle avec atrophie tubulaire discrètement inflammatoire sans lésion de tubulite. La recherche de BK virus était négative. Rétrospectivement, de façon concomitante à l'épisode d'insuffisance rénale aiguë, une ascension du CXCL-9 urinaire a été mis en évidence. L'évolution est marquée par une amélioration rapide de la fonction rénale sous corticothérapie ainsi qu'une normalisation du CXCL-9.

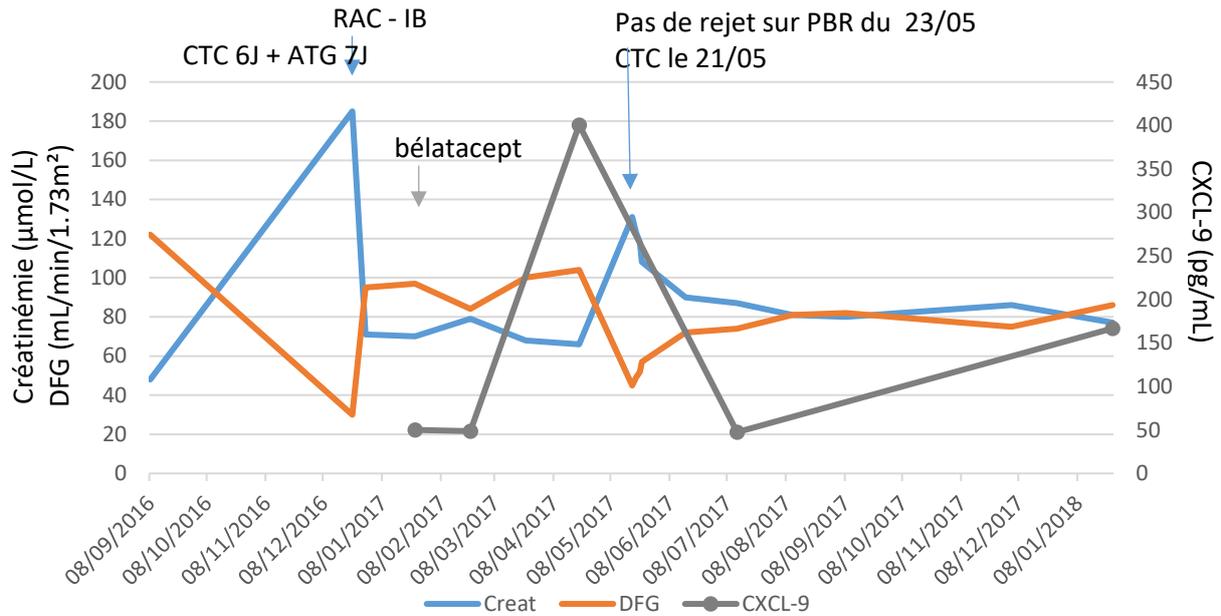


Figure 5 : Evolution du CXCL-9 urinaire, du DFG et de la créatininémie chez le cas n°1

Le patient n°3 (figure 6) a bénéficié d'une conversion vers le bélatcept 3,225 ans après la transplantation rénale pour une dysfonction chronique du greffon. A M3, le patient a présenté une augmentation du CXCL-9 urinaire sans dysfonction du greffon, ni réactivation du BK virus, ni argument pour une infection urinaire. Le dosage du CXCL-9 urinaire est resté tout au long du suivi au-dessus du seuil de positivité. Comme le dosage du CXCL-9 a été réalisé de manière rétrospective, le patient n'a pas bénéficié de biopsie rénale puisqu'aucune indication clinico-biologique n'était présente.

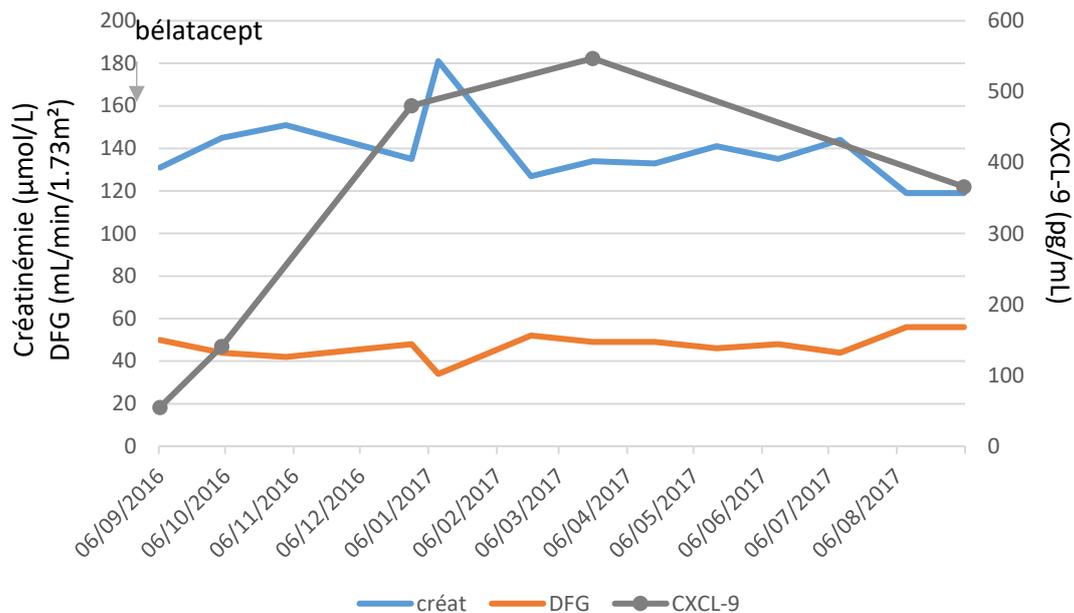


Figure 6 : Evolution du CXCL-9 urinaire, du DFG et de la créatininémie chez le cas n°1

8. Résultats de l'immunophénotypage

L'immunophénotypage des lymphocytes circulants a été réalisé sur le sang périphérique à l'inclusion et à M12.

Nos résultats montrent que les patients ayant bénéficié d'une conversion vers le bélatcept ont, à M12, une augmentation du pourcentage de lymphocytes T CD4 naïfs, de lymphocytes T CD8 naïfs, de lymphocytes B naïfs par rapport à l'inclusion. On retrouve également une augmentation du nombre absolue et du pourcentage de lymphocyte CD8 entre l'inclusion et M12.

Les pourcentages de lymphocytes T CD4 mémoires centraux, de lymphocytes CD8 effecteurs CCR7 négatifs, de lymphocytes B mémoires et de lymphocytes post-germinatif, sont significativement diminués entre l'inclusion et 12 mois après la conversion (tableau 5).

	M0	M12	p
Lymphocyte T (LT) (%), Moyenne (Ecart type)	69.6 (17.68)	69.72 (18.17)	0.1483
Lymphocyte T (LT) (G/L), Moyenne (Ecart type)	0.8486 (0.5648)	0.9172 (0.5929)	0.2116
LT (G/L), Moyenne (Ecart type)	0.8486 (0.5648)	0.9172 (0.5929)	0.2116
LT CD4 (G/L), Moyenne (Ecart type)	0.38 (0.2795)	0.3931 (0.2711)	0.1899
LT CD4 naïf (%), Moyenne (Ecart type) CD45 RA+ CCR7+	28.83 (18.78)	34.72 (17.48)	<0,0001
LT CD4 mémoire centraux (%), Moyenne (Ecart type), CD45RA – CCR7+	46.8 (15.15)	41.86 (12.26)	0.0004
LT CD4 effecteur (%), Moyenne (Ecart type), CCR7-	24.46 (15.63)	23.07 (13.72)	0.5113
LT CD8 (G/L), Moyenne (Ecart type)	0.3857 (0.403)	0.4862 (0.4955)	0.0001
LT CD8 naïf (%), Moyenne (Ecart type), CD45 RA+, CCR7+	22.17 (13.05)	25.1 (15.47)	0.0003
LT CD8 mémoire centraux (%), Moyenne (Ecart type), CD45RA-CCR7+	3.8 (3.924)	5.276 (4.55)	0.3469
LT CD8 effecteur CCR7 – (%), Moyenne (Ecart type)	72.6 (15.11)	69.48 (16.5)	0.0444
CD8 effecteur CD45 RA + CCR7 – (%), Moyenne (Ecart type)	48.46 (19.62)	46.79 (20.35)	0.5046
Lymphocyte B (LB) (G/L), Moyenne (Ecart type)	0.1171 (0.0822)	0.1276 (0.1131)	0.5488
LB transitionnel (%), Moyenne (Ecart type)	6.6 (4.558)	7.448 (4.137)	0.4089
LB naïf (%), Moyenne (Ecart type)	59.69 (13.93)	63.17 (15.07)	0.0261
LB mémoire (%), Moyenne (Ecart type)	9.771 (4.117)	8.034 (3.3)	0.0114
LB post-germinatif, Moyenne (Ecart type)	14.2 (10.22)	11.41 (10.56)	0.0221
Cellules NK (G/L)	0.1559 (0.1353)	0.1536 (0.00812)	0.9517

Tableau 5 : Résultat de l'immunophénotypage sur sang périphérique réalisé à l'inclusion et M12.

IX. Discussion

Cette étude rétrospective portant sur 35 patients ayant bénéficié d'une conversion tardive vers le bélatacept montre que la conversion permet, au minimum, de stabiliser la fonction rénale, voire de l'améliorer dans le sous-groupe de patient ayant bénéficié de la conversion pour une dysfonction chronique du greffon. Nous n'avons pas observé d'impact de la conversion sur le taux de protéinurie. Les résultats de la littérature sont similaires aux résultats de cette étude. Certaines études montrant au

minimum une stabilisation de la fonction rénale [22], voire une amélioration [23,24] de la fonction rénale après conversion. Une des différences qui existent entre ces études est le délai entre la transplantation et la conversion. En effet, dans l'étude de Gupta et al, qui montre une stabilisation de la fonction rénale après la conversion, le délai médian est de 10.81 ans alors qu'il est de 23 jours dans l'étude de Schulte K et al et de 2.4 ans dans l'étude de Schulte. Dans l'étude récente de Darres A [32], la conversion précoce vers le bélatacept est également associée à une amélioration de la fonction rénale. Nos résultats suggèrent également que le bénéfice rénal chez les patients bénéficiant d'une conversion pour dysfonction chronique du greffon, est d'autant plus important que le délai entre la transplantation et la conversion est court. Cependant, nos effectifs étant faibles, aucune analyse statistique n'a pu être réalisée sur ces résultats. Par conséquent la réalisation d'une étude de plus grande ampleur est nécessaire pour confirmer ou infirmer ses données.

Concernant les complications immunologiques, nous avons observé qu'un seul épisode de rejet aigu cellulaire confirmé par ponction biopsie rénale au cours du suivi. Dans l'étude de Schulte K.[24] et al, 2 patients sur 20 avaient présenté un épisode de rejet aigu cellulaire dans l'année post conversion. Dans l'étude de Darres et al, l'incidence du rejet aigu cellulaire était de 8,2%. La faible fréquence de rejet aigu cellulaire observée dans notre étude (1 cas sur 35) peut être expliquée par la période de chevauchement entre l'initiation du bélatacept et l'arrêt des inhibiteurs de la calcineurine. Dans l'étude de Darres et al. la période de chevauchement était de 1 mois contre 3 mois dans notre étude.

Concernant les anticorps anti-donneurs, nous n'avons pas observé de développement de DSA au cours du suivi. Dans l'étude de Darres A [32], 3 patients sur 219 patients ont développé des DSA au cours du suivi de 21,9+/- 20.2 mois. Les études comparant

le traitement par bélatcept versus cyclosporine avaient montré une moindre incidence de survenu des DSA chez les patients traités par bélatcept. Dans notre cohorte, 2 patients avaient des DSA de classe I à l'inclusion avec une MFI de 1531 et 1604. Chez un patient, la MFI diminué à 867 à M12. Chez le second patient, le DSA a disparu. Ces résultats sont similaires aux données de la littérature. En effet, dans l'étude de Darres et al. [32], une disparition des DSA a été observé chez 8 patients sur 35.

En plus de l'efficacité sur la fonction du greffon, nous avons étudié l'impact de la conversion sur les paramètres métaboliques et cardiovasculaire. La conversion vers le bélatcept a permis une amélioration du profil tensionnel (pression artérielle systolique) et du profil glycémique. L'analyse à 5 ans de la cohorte des patients de l'étude BENEFIT avait également montré que la pression artérielle systolo-diastolique, et le taux de LDL-c étaient plus bas que les patients traités par cyclosporine [34]. Dans notre étude, nous n'avons pas observé d'impact sur le LDL-c, probablement dû au faible effectif, et au design de notre étude.

Concernant le profil glycémique, notre étude a montré que la conversion vers le bélatcept permettait une amélioration du profil glycémique des patients. En effet, l'arrêt de l'inhibiteur de la calcineurine s'est traduit par une diminution de l'hémoglobine glyquée, avec un traitement antidiabétique dont les posologies n'avaient soit pas été modifiées, soit avaient été diminuées. Notre étude est la première à montrer ce résultat. Dans l'étude de Vanrenterghem et al. [35], l'incidence du NODAT était de 10 % chez les patients traités par cyclosporine contre 5% pour les patients traités par bélatcept. Ce résultat peut être expliqué par le mécanisme diabétogène des inhibiteurs de la calcineurine et en particulier du tacrolimus. En effet, Zhiwei Li et al, ont montré dans un modèle animal que le tacrolimus était responsable d'une insulino-résistance et d'une augmentation de l'absorption intestinale du glucose [36]. Par

conséquent, il devient assez intuitif que l'arrêt des inhibiteurs de la calcineurine aient un impact positif sur le profil glycémique des patients.

Cette étude rétrospective a également permis de montrer que le dosage du CXCL-9 urinaire permettait de monitorer la conversion vers le bélatacept. Un résultat important de cette étude est l'absence d'élévation du CXCL-9 urinaire chez les patients qui n'ont pas présenté d'événement rénal. Les données de la littérature suggèrent que le suivi longitudinal du CXCL-9 urinaire est un bon marqueur de survenue des complications immunologiques en post transplantation [28]. Aucune étude n'avait étudié le monitoring du CXCL-9 lors de la conversion vers le bélatacept. Cette étude est donc la première qui montre que le CXCL-9 pourrait être un bon marqueur pour monitorer la conversion vers le bélatacept.

Par ailleurs, deux des trois patients qui ont présenté une élévation du CXCL-9 urinaire ont également présenté des événements rénaux. Pour le premier patient un rejet cellulaire est survenu à 4 mois de la conversion. Le dosage rétrospectif du CXCL-9 urinaire était augmenté à l'inclusion de façon contemporaine à une virurie BK virus. Cependant nous avons observé à M1 et M3 une normalisation du CXCL-9 urinaire alors que la PCR BK virus urinaire était encore positive. On peut donc supposer que l'augmentation du CXCL-9 à l'inclusion soit liée au rejet aigu cellulaire survenu à M4. En effet, Hricik D.E. et al avaient montré dans leur étude que l'augmentation du CXCL-9 pouvait précéder de 30 jours la révélation clinique du rejet aigu. Le second patient a présenté une insuffisance rénale aiguë associée à une augmentation du CXCL-9 urinaire d'évolution favorable après traitement par corticothérapie malgré l'absence de rejet aigu cellulaire sur la ponction biopsie. L'évolution clinico-biologique et le fait que la ponction biopsie rénale soit sujette au biais d'échantillonnage et à une variabilité inter-observateur, suggèrent que le CXCL-9 pourrait être un meilleur marqueur de

l'inflammation rénale que ne l'est l'évaluation histologique. Comme le dosage du CXCL-9 a été réalisé de manière rétrospective, les résultats du dosage n'ont pu interférer dans les décisions médicales, expliquant ainsi que le troisième patient n'ait pas eu de biopsie rénale.

Bien entendu, la réalisation d'une étude prospective est nécessaire pour confirmer ou infirmer les résultats de cette étude préliminaire. La normalisation du CXCL-9 par le dosage de la créatininémie, ainsi que le dosage combiné de l'ARNm du CXCL-9 pourrait également améliorer la sensibilité et la spécificité du CXCL-9 en tant que biomarqueur. En effet, Hricik D.E. et al avaient montré que la mesure combinée de l'ARNm et de la protéine urinaire donnaient une valeur prédictive positive et négative à respectivement 71.4 et 92.5%, alors qu'elles étaient respectivement de 67,6 et 92% par le dosage unique du CXCL-9 [29].

Dans notre étude, le dosage du CXCL-9 urinaire a été réalisé par la technique ELISA. Les délais d'obtention des résultats par le biais de cette technique sont actuellement de 2 jours, ce qui est pour le moment plus long que le résultat d'une ponction biopsie du greffon. Des nouvelles techniques de dosage, notamment la biolayer interferometry ont été développées et permettent d'obtenir un résultat dans l'heure qui suit le prélèvement [33]. La rapidité d'obtention du résultat rendrait alors le dosage du CXCL-9 utilisable en pratique courante.

Enfin, nous avons profité de cette étude rétrospective pour analyser l'évolution de différents contingents lymphocytaires après la conversion. Nos résultats suggèrent que le bélatacept modifie à la fois le compartiment cellulaire B et T avec une augmentation du pourcentage des contingents naïfs et une diminution du pourcentage des contingents matures. Une étude antérieure avait montré une augmentation des

lymphocytes B naïfs et folliculaires sous bélatacept [30]. Aucune étude n'avait montré de modification du compartiment lymphocytaire T. Ces résultats ont un substratum physiologique, puisque le bélatacept est un inhibiteur du signal 2 d'activation lymphocytaire, empêchant ainsi la différenciation des populations naïves vers les populations effectrices et mémoires. Il aurait été intéressant également de monitorer le CD28 présent sur les sous-types lymphocytaires T afin d'identifier les patients à risque d'échec sous bélatacept. En effet, de Graav et al, ont récemment montré in vitro qu'en plus des lymphocytes T effecteurs mémoires (qui n'expriment pas le CD28, et qui ne sont pas sensible au bélatacept), les lymphocytes T CD28 positifs pouvaient après stimulation antigénique réduire l'expression du CD28 et donc devenir moins sensibles à l'action du bélatacept, expliquant ainsi les échecs sous bélatacept [37].

Enfin, il est important de noter qu'aucune complication majeure n'est survenue après la conversion. On note la survenue de 2 épisodes thrombo-emboliques (AVC et infarctus du myocarde) étant cependant survenus chez des patients ayant des antécédents cardiovasculaires importants. L'imputabilité du bélatacept est donc, dans ces cas, discutable. Les données de la littérature vont également dans le sens d'une sécurité d'emploi du bélatacept.

X. Conclusion

THÈSE SOUTENUE PAR : Guillaume RIGAULT

TITRE :

CONVERSION AU BELATACEPT CHEZ LES TRANSPLANTES RENALES STABLES : EXPERIENCE DANS LA VRAIE VIE.

CONCLUSION :

Cette étude rétrospective portant sur 35 patients du CHU de Grenoble montre que la conversion tardive, en transplantation rénale, vers le bélatacept des patients sous immunosuppression standard est sûre et efficace. La conversion tardive semble spécialement intéressante pour le sous-groupe de patients présentant une dysfonction chronique du greffon. Nos données suggèrent également qu'une conversion plus précoce, après la transplantation rénale, apporte un bénéfice supplémentaire chez les patients présentant une dysfonction chronique du greffon. Notre étude montre également que le bélatacept, outre ses bénéfices en termes de fonction rénale, peut apporter un gain supplémentaire sur les paramètres métaboliques (HbA1c) et cardiovasculaires (pression artérielle systolique) des patients. Enfin, notre étude souligne également que le monitoring du CXCL-9 urinaire est une option intéressante pour guider la conversion de l'immunosuppression, afin de mettre en évidence les patients à risque de rejet sous bélatacept. Une étude prospective de plus grande ampleur serait nécessaire pour confirmer l'ensemble de ces résultats.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le :

LE DOYEN



Pr. Patrice MORAND

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Pr. Lionel ROSTAING



CHU GRENOBLE ALPES
Néphrologie-Dialyse-Transplantation
Pr. Lionel ROSTAING
RPPS 1000 28 68 668

Bibliographie

1. Lowrie EG, Lazarus JM, Mocelin AJ, et al. Survival of Patients Undergoing Chronic Hemodialysis and Renal Transplantation. *N. Engl. J. Med.* 1973;288(17):863–867.
2. Wyld M, Morton RL, Hayen A, Howard K, Webster AC. A Systematic Review and Meta-Analysis of Utility-Based Quality of Life in Chronic Kidney Disease Treatments. *PLoS Med.* 2012;9(9):e1001307.
3. de Wit GA, Ramsteijn PG, de Charro FT. Economic evaluation of end stage renal disease treatment. *Health Policy.* 1998;44(3):215–232.
4. Morales JM, Marcen R, del Castillo D, et al. Risk factors for graft loss and mortality after renal transplantation according to recipient age: a prospective multicentre study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2012;27(suppl 4):iv39–iv46.
5. Sellarés J, de Freitas DG, Mengel M, et al. Understanding the causes of kidney transplant failure: the dominant role of antibody-mediated rejection and nonadherence. *Am. J. Transplant. Off. J. Am. Soc. Transplant. Am. Soc. Transpl. Surg.* 2012;12(2):388–399.
6. Wiebe C, Gibson IW, Blydt-Hansen TD, et al. Rates and Determinants of Progression to Graft Failure in Kidney Allograft Recipients With De Novo Donor-Specific Antibody. *Am. J. Transplant.* 2015;15(11):2921–2930.
7. Everly MJ, Rebellato LM, Haisch CE, et al. Incidence and impact of de novo donor-specific alloantibody in primary renal allografts. *Transplantation.* 2013;95(3):410–417.
8. Sicard A, Ducreux S, Rabeyrin M, et al. Detection of C3d-Binding Donor-Specific Anti-HLA Antibodies at Diagnosis of Humoral Rejection Predicts Renal Graft Loss. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2015;26(2):457–467.
9. Haas M, Loupy A, Lefaucheur C, et al. The Banff 2017 Kidney Meeting Report: Revised diagnostic criteria for chronic active T cell-mediated rejection, antibody-mediated rejection, and prospects for integrative endpoints for next-generation clinical trials. *Am. J. Transplant.* 2018;18(2):293–307.
10. Halloran PF. Immunosuppressive Drugs for Kidney Transplantation. *N. Engl. J. Med.* 2004;351(26):2715–2729.
11. Bertani T, Ferrazzi P, Schieppati A, et al. Nature and extent of glomerular injury induced by cyclosporine in heart transplant patients. *Kidney Int.* 1991;40(2):243–250.
12. Pillebout E, Nochy D, Hill G, et al. Renal Histopathological Lesions After Orthotopic Liver Transplantation (OLT). *Am. J. Transplant.* 5(5):1120–1129.
13. Myers BD, Newton L. Obliterative Microvascular Renal Injury. *J. Am. Soc. Nephrol.* 8.
14. Chronic Renal Failure after Transplantation of a Nonrenal Organ. *N. Engl. J. Med.* 2003;10.
15. Ducloux D, Motte G, Kribs M, et al. Hypertension in renal transplantation: donor and recipient risk factors. *Clin. Nephrol.* 2002;57(6):409–413.
16. Berber I, Aydin C, Yigit B, et al. Blood pressure and graft outcome in renal transplantation. *Transplant. Proc.* 2005;37(2):997–998.
17. Roland M, Gatault P, Doute C, et al. Immunosuppressive medications, clinical and metabolic parameters in new-onset diabetes mellitus after kidney transplantation. *Transpl. Int. Off. J. Eur. Soc. Organ Transplant.* 2008;21(6):523–530.
18. Vincenti F, Friman S, Scheuermann E, et al. Results of an international, randomized trial comparing glucose metabolism disorders and outcome with cyclosporine versus tacrolimus. *Am. J. Transplant. Off. J. Am. Soc. Transplant. Am. Soc. Transpl. Surg.* 2007;7(6):1506–1514.
19. Matas AJ, Gillingham KJ, Humar A, et al. Posttransplant diabetes mellitus and acute rejection: impact on kidney transplant outcome. *Transplantation.* 2008;85(3):338–343.
20. Mathis AS, Davé N, Knipp GT, Friedman GS. Drug-related dyslipidemia after renal transplantation. *Am. J. Health-Syst. Pharm. AJHP Off. J. Am. Soc. Health-Syst. Pharm.* 2004;61(6):565–585; quiz 586–587.

21. Larsen CP, Pearson TC, Adams AB, et al. Rational Development of LEA29Y (belatacept), a High-Affinity Variant of CTLA4-Ig with Potent Immunosuppressive Properties. *Am. J. Transplant.* 2005;5(3):443–453.
22. Gupta S, Rosales I, Wojciechowski D. Pilot Analysis of Late Conversion to Belatacept in Kidney Transplant Recipients for Biopsy-Proven Chronic tacrolimus Toxicity. *J. Transplant.* 2018;2018:1–6.
23. Paz M, Roberti J, Mos F, Cicora F. Conversion to belatacept-based immunosuppression therapy in renal transplant patients. *Transplant. Proc.* 2014;46(9):2987–2990.
24. Schulte K, Vollmer C, Klasen V, et al. Late conversion from tacrolimus to a belatacept-based immuno-suppression regime in kidney transplant recipients improves renal function, acid-base derangement and mineral-bone metabolism. *J. Nephrol.* 2017;30(4):607–615.
25. Lin Q, Song Y, Zhu X, Yang S, Zheng J. [Expressions of CXCL9, CXCL10 and CXCL11 in renal tubular epithelial cells induced by IFN- γ]. *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi Chin. J. Cell. Mol. Immunol.* 2013;29(2):137–140.
26. Whiting D, Hsieh G, Yun JJ, et al. Chemokine Monokine Induced by IFN- γ /CXC Chemokine Ligand 9 Stimulates T Lymphocyte Proliferation and Effector Cytokine Production. *J. Immunol.* 2004;172(12):7417–7424.
27. Hu H, Kwun J, Aizenstein BD, Knechtle SJ. Noninvasive Detection of Acute and Chronic Injuries in Human Renal Transplant by Elevation of Multiple Cytokines/Chemokines in Urine: *Transplantation.* 2009;87(12):1814–1820.
28. Rabant M, Amrouche L, Morin L, et al. Early Low Urinary CXCL9 and CXCL10 Might Predict Immunological Quiescence in Clinically and Histologically Stable Kidney Recipients. *Am. J. Transplant.* 2016;16(6):1868–1881.
29. Hricik DE, Nickerson P, Formica RN, et al. Multicenter Validation of Urinary CXCL9 as a Risk-Stratifying Biomarker for Kidney Transplant Injury. *Am. J. Transplant.* 13(10):2634–2644.
30. Leibler C, Matignon M, Pilon C, et al. Kidney Transplant Recipients Treated With Belatacept Exhibit Increased Naïve and Transitional B Cells: B Cell Phenotype in Belatacept-Treated KT Patients. *Am. J. Transplant.* 2014;14(5):1173–1182.
31. Matz M, Fabritius K, Liu J, et al. Conversion to Belatacept based regimen does not change T-cell phenotype and function in renal transplantation. *Transpl. Immunol.* 2015;33(3):176–184.
32. Darres A, Ulloa C, Brakemeier S, et al. Conversion to belatacept in maintenance kidney-transplant patients: A retrospective multicenter European study. *Transplantation.* 2018;1.
33. Gandolfini I, Harris C, Abecassis M, et al. Rapid Biolayer Interferometry Measurements of Urinary CXCL9 to Detect Cellular Infiltrates Noninvasively After Kidney Transplantation. *Kidney Int. Rep.* 2017;2(6):1186–1193.
34. Rostaing L, Vincenti F, Grinyó J, et al. Long-Term Belatacept Exposure Maintains Efficacy and Safety at 5 Years: Results From the Long-Term Extension of the BENEFIT Study: BENEFIT Long-Term Extension. *Am. J. Transplant.* 2013;13(11):2875–2883.
35. Vanrenterghem Y, Bresnahan B, Campistol J, et al. Belatacept-Based Regimens Are Associated With Improved Cardiovascular and Metabolic Risk Factors Compared With Cyclosporine in Kidney Transplant Recipients (BENEFIT and BENEFIT-EXT Studies): *Transplantation.* 2011;91(9):976–983.
36. Li Z, Sun F, Zhang Y, et al. tacrolimus Induces Insulin Resistance and Increases the Glucose Absorption in the Jejunum: A Potential Mechanism of the Diabetogenic Effects. *PLoS ONE.* 2015;10(11):.
37. de Graav GN, Hesselink DA, Dieterich M, et al. Down-Regulation of Surface CD28 under Belatacept Treatment: An Escape Mechanism for Antigen-Reactive T-Cells. *PLOS ONE.* 2016;11(2):e0148604.